

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1934

---

THÈSE

N° 808

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LAVOUÉ

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Saumur le 1<sup>er</sup> Mai 1911

---

INDICATIONS RESPECTIVES  
DE LA SÉROTHÉRAPIE  
ET DE LA  
VACCINATION ANTITÉTANIQUES

SÉROVACCINATION ET SÉROPROPHYLAXIE  
VACCINATIONS ASSOCIÉES

---

*Président : R. DEBRÉ, Professeur*

---

PARIS  
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR  
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1934

---

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LAVOUÉ

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Saumur le 1<sup>er</sup> Mai 1911

---

INDICATIONS RESPECTIVES  
DE LA SÉROTHÉRAPIE

ET DE LA

VACCINATION ANTITÉTANIQUES

SÉROVACCINATION ET SÉROPROPHYLAXIE  
VACCINATIONS ASSOCIÉES

---

*Président : R. DEBRÉ, Professeur*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1934

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                     |                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                      | ROUVIÈRE.          |
| Physiologie .....                                                   | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                               | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRÉ.      |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.            |
| Pathologie médicale et générale .....                               | BAUDOUIN.          |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                         | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                                 | LOEPER.            |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.             |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | Maurice VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                             | BEZANÇON.          |
|                                                                     | CARNOT.            |
|                                                                     | CLERC.             |
|                                                                     | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                    | LEREBoullet.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.          |
|                                                                     | CUNÉO.             |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.            |
|                                                                     | GRÉGOIRE.          |
|                                                                     | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                           | MARION.            |
|                                                                     | BRINDEAU.          |
| Clinique d'accouchements .....                                      | COUVELAIRE.        |
|                                                                     | JEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                        | PROUST.            |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.      |
| Clinique orthopédique .....                                         | SERGEANT.          |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | N...               |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.           |
|                                                                     | HOVELAQUE.         |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MILON.             |
|                                                                     | OLIVIER.           |
|                                                                     | VERNE.             |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.  
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD..... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.  
 DOGNON..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 GALLIARD..... Parasitologie.  
 GASTINEL..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie  
                                   chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 GIROUD..... Histologie.  
 HAGUENAU ..... Pathologie médicale.  
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN ..... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.  
 LACOMME ..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOL ... Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY..... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING..... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SANNIÉ..... Chimie biologique.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIER ..... Pathologie expérimentale  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.  
 ZIMMERN..... Physique.

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.                                |                          | MM.               |                          |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| ABRAMI .....                       | } Clinique médicale.     | BASSET .....      | } Clinique chirurgicale. |
| ALAJOUANINE ..                     |                          | BROCQ .....       |                          |
| AUBERTIN .....                     |                          | CADENAT .....     |                          |
| BRULÉ .....                        |                          | GATELLIER .....   |                          |
| CHABROL .....                      |                          | HEITZ-BOYER ..... |                          |
| CHIRAY .....                       |                          | MOCQUOT .....     |                          |
| DONZELOT .....                     |                          | MOURE .....       |                          |
| DUVOIR .....                       |                          | QUENU .....       |                          |
| HARVIER .....                      |                          | SCHWARTZ .....    |                          |
| LIAN .....                         |                          | VELTER .....      |                          |
| PASTEUR - VALLERY -<br>RADOT ..... |                          |                   |                          |
| SÉZARY .....                       |                          |                   |                          |
| MM.                                |                          |                   |                          |
| ECALLE .....                       | } Clinique obstétricale. |                   |                          |
| GUÉNIOT .....                      |                          |                   |                          |
| LE LORIER .....                    |                          |                   |                          |
| LÉVY-SOLAL .....                   |                          |                   |                          |
| METZGER .....                      |                          |                   |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                         |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Education physique   |
| LEDOUX-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....            | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR R. DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine  
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A M. LE MÉDECIN INSPECTEUR GÉNÉRAL  
SACQUÉE

Inspecteur des Services Médicaux de l'Armée  
Membre de l'Académie de Médecine

*Avec l'expression de notre profonde  
reconnaissance pour sa bienveillance  
à notre égard et sa sollicitude pour ce  
travail.*

A M. LE PROFESSEUR G. RAMON

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur  
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous inspirer le  
sujet de cette thèse et nous guider de ses  
conseils.*

*Témoignage de notre profond respect.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR MATHIEU

Professeur de la Clinique Chirurgicale Orthopédique de l'Adulte  
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

*En l'assurant de notre respectueux  
attachement.*

A MES MAITRES  
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

*Stages*

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.

M. LE DOCTEUR LAUNAY.

M. LE PROFESSEUR LEREBoullet.

*Externat*

M. LE PROFESSEUR MATHIEU.

M. LE DOCTEUR TINEL.

M. LE DOCTEUR MARCHAL.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUÉNIOT.

M. LE PROFESSEUR ACHARD.

M. LE DOCTEUR BOURGEOIS.

A MES MAITRES DU VAL-DE-GRACE



## INTRODUCTION

C'est en décembre 1890 que BERHING et KITASATO firent connaître le premier procédé d'immunisation contre le tétanos ; ils rendirent le lapin réfractaire à cette maladie en lui injectant sous la peau une culture virulente de bacille tétanique et aussitôt après, 3 centimètres cubes d'une solution de bichlorure d'iode à 1 % et, grâce à la répétition de ces injections, les lapins ainsi traités se montrèrent capables de résister à 5 centimètres cubes d'un bouillon très virulent. Par la suite, ces savants établirent que le sérum de lapin est capable, lorsqu'il est injecté à un autre animal, de neutraliser la toxine du tétanos. La sérothérapie préventive était ainsi expérimentalement démontrée.

Trois ans plus tard, ROUX et VAILLARD dans un travail mémorable auquel nous nous reporterons plus loin, établissaient la valeur préventive du sérum antitétanique.

Mais les grandes découvertes de l'immunité et de l'antitoxine tétanique ne commencèrent à être ap-

pliquées que vers 1895 par quelques chirurgiens comme GUIRAUD, qui l'injectèrent dans les cas de plaies suspectes.

En 1896, L. BAZY posa la question devant la Société de Chirurgie. C'est à lui que revient l'idée de pratiquer systématiquement la sérothérapie préventive du tétanos chez tous les blessés de la rue dans son service de Bicêtre. Le tétanos, fréquent dans cette zone où il existait des champs maudits, des champs tétanifères, diminua considérablement. Puisque le tétanos présentait, en général, une période d'incubation variable d'ailleurs suivant la virulence du germe, il était indiqué de se mettre à l'abri des risques qu'il fait courir, en apportant à l'organisme blessé l'antitoxine du sérum de l'animal immunisé. La prévention du tétanos réalisée par l'injection sérique se trouve donc ainsi immédiate.

Cette méthode n'a pas été adoptée sans de longues et multiples discussions. A la veille de la guerre, pendant la guerre même, on a essayé, en s'appuyant sur des arguments plus spécieux que scientifiques, de mettre en doute l'efficacité de la sérothérapie préventive du tétanos. Et celle-ci est cependant hors de conteste. L'expérience de la guerre l'a montrée, et les statistiques sont là pour le prouver.

BAZY n'a relevé que 128 cas de tétanos sur 10.896 blessés hospitalisés dans le camp retranché de Paris, les cas étaient presque exclusivement apparus dans les services où l'injection préventive n'était pas habituellement pratiquée.

FREDET, au moment de la première victoire de la Marne trouve, dans son hôpital, 12 blessés allemands. **Le médecin** qui les soigne refuse le sérum antitétanique qu'en lui offre. Six de ces blessés sur 12 meurent du tétanos cependant que FREDET, qui employait la sérothérapie, n'observe qu'un seul cas de tétanos sur les blessés à qui il avait injecté du sérum. Le chirurgien WALTER n'ayant pas une quantité suffisante de sérum antitétanique est obligé, par les circonstances, de ne l'utiliser que sur 100 blessés allemands et de le refuser à 100 autres. Sur ces derniers 18 meurent du tétanos alors que parmi les premiers un seul le contracte. Encore le tétanos se déclara-t-il le lendemain de l'arrivée du blessé à l'hôpital.

La sérothérapie du tétanos est donc une méthode efficace, mais il importe d'avoir une vue d'ensemble sur l'immunité antitétanique et sur les doses expérimentales de cette immunité pour justifier la confiance qu'elle inspire et préciser aussi les limites de son emploi.

## PRINCIPES FONDAMENTAUX DE L'IMMUNITÉ ANTITÉTANIQUE

Au cours de leurs remarquables travaux, Roux et VAILLARD provoquaient le tétanos sur les animaux d'expérience soit en leur injectant de la toxine toute préparée, soit en leur inoculant le microbe tétanique. Dans les deux cas c'est le poison tétanique qui produit la maladie. Mais, dans les premiers cas, la dose de toxine introduite est fixée et ne se renouvelle pas, tandis que dans le second (qui se rapproche davantage des conditions de la maladie naturelle), la toxine est introduite en quantité indéterminée par le microbe qui se développe au point d'inoculation.

1° Ces auteurs, dans un premier temps, injectaient sous la peau de l'animal un peu de culture tétanique filtrée, c'est-à-dire sans microbe. Ils remarquèrent que malgré la rapidité d'absorption les effets du poison tétanique ne sont pas immédiats : Entre le moment où il est introduit dans le corps et celui où apparaissent les premiers symptômes, il s'écoule

de 16 à 24 heures pour la souris, le rat et le cobaye, de 18 à 60 heures pour le lapin. ROUX et VAILLARD prouvèrent que ces périodes d'incubation se rapportant à des doses moyennes de toxines, sont raccourcies pour des doses plus fortes et allongées pour des doses moindres.

Ils en concluent que la prévention du tétanos est d'autant plus difficile que l'on intervient plus long temps après l'introduction du poison.

Les faits expérimentaux confirmèrent entièrement leur manière de voir.

2<sup>o</sup> Les auteurs, dans une deuxième série d'expériences, réalisèrent l'infection tétanique par inoculation du bacille lui-même, ceci pour se mettre dans les conditions de la maladie naturelle. Cette infection peut être établie soit par des spores chauffées à 80°, additionnées d'acide lactique, soit par l'insertion d'une écharde tétanique, soit encore par des spores associées à des microbes favorisants.

A des cobayes sensiblement de même poids, ils injectèrent dans le péritoine 1 centimètre cube de sérum actif. Immédiatement après, ils pratiquèrent l'inoculation dans le tissu cellulaire, de spores chauffées et de coccus favorisants. Un cobaye témoin inoculé de la même manière, prit le tétanos le 3<sup>e</sup> jour et succomba 48 heures après. Les cobayes qui avaient reçu le sérum ne présentèrent aucun symptôme tétanique et restaient encore en bonne santé 7 mois après.

Ainsi était mis en évidence ce fait que les cobayes, grâce à l'injection de sérum antitétanique, possèdent un certain degré d'immunité antitétanique et sont capables de résister à l'infection tétanique expérimentale qui entraînerait sûrement la mort des animaux témoins non immunisés.

## **BASES EXPÉRIMENTALES DE LA SÉROTHÉRAPIE**

NOCARD constate que la prévention de tétanos peut être réalisée même si l'infection s'est établie de nombreuses heures avant qu'on ait pu inoculer de l'antitoxine à l'organisme atteint. Cependant il ne faut pas attendre que les premiers symptômes du mal apparaissent.

Il fit connaître en effet que chez le cheval une dose de 20 centimètres cubes de sérum injecté 24 heures et même 48 heures après l'inoculation d'une dose mortelle de toxine suffit à le préserver contre la toxoinfection tétanique ; la marge laissée à l'action préventive du sérum est donc assez étendue, plus étendue en tous cas que pour les petits animaux de laboratoire. Il en déduisit le fait que, dans la pratique, on pourrait éviter l'apparition du tétanos ou enrayer l'évolution de cette infection, même plusieurs après le traumatisme sous la réserve que plus l'intervention est tardive, plus la dose de sérum injecté doit être considérable.

VAILLARD faisait intervenir dans l'application de ces données le fait que l'antitoxine se répand très vite dans le corps : « Dans le péritoiné d'un cobaye de 450 grammes on fait pénétrer 4 centimètres cubes d'un sérum actif et on retire le sang d'une veine de l'oreille 35 minutes après l'opération. Le sang manifeste déjà des propriétés antitoxiques *in vitro*. Il suffit d'injecter à un animal une quantité de sérum représentant la 345<sup>e</sup> partie de son poids pour donner très rapidement à son sang une propriété antitoxique manifeste. Avec une dose égale à la 150<sup>e</sup> partie de son poids (lapin), non seulement la propriété antitoxique du sang est très marquée, mais le pouvoir immunisant est très notable. »

Au cours de ses expériences VAILLARD utilisait le sérum de lapin rendu réfractaire au tétanos par une injection faite en plusieurs fois de 30 centimètres cubes d'une culture tétanique, filtrée, préalablement chauffée à 60°. L'immunité étant ensuite renforcée par l'injection de 10 centimètres cubes de culture filtrée, chauffée à 51°, puis 15 centimètres cubes de culture filtrée mais non chauffée.

C'est avec ce même sérum que VAILLARD annihile les effets du poison tétanique lorsqu'il en injecta sous la peau de la souris 1/2 centimètre cube et du cobaye 1 centimètre cube, 24 heures et même plusieurs jours avant l'inoculation d'un liquide actif. Les animaux ne présentèrent aucun symptôme de tétanos même si la dose de toxine introduite était 3000 fois supérieure à la dose mortelle pour la souris et 300 fois

pour le cobaye. Cependant l'immunité ainsi acquise n'avait rien de durable. Après 14 jours elle commençait à fléchir chez la souris et elle n'existait plus chez le cobaye du 11<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour.

Ceci est un point capital sur lequel il convient d'insister, à savoir que l'immunité conférée par le sérum est essentiellement transitoire et passagère. Or, les spores tétaniques comptent parmi les plus résistantes. Les antiseptiques usuels ne les détruisent pas. Elles ne disparaissent qu'après avoir été absorbées par les leucocytes. L'expérimentation sur les animaux démontre que, même après plusieurs mois, on peut trouver incluses dans les leucocytes quelques spores, immobilisées sans doute, mais aptes encore à germer, si l'on réalise les conditions favorables à leur mise en liberté et à leur développement.

L'exposition de ces faits contient en germe la limitation du pouvoir immunisant de la sérothérapie, sur laquelle il convient d'insister longuement sur le plan de la clinique humaine, limitation qui tient à ce que le service antitétanique n'est pas bactéricide et n'exerce aucune action directe sur la spore ou le bacille tétanique, mais est simplement antitoxique ; il neutralise le poison produit par les cultures du virus et pendant la durée de son action met ainsi l'organisme à l'abri de l'intoxication, laissant aux cellules phagocytaires, dont il excite l'activité, le soin de lutter contre le bacille spécifique. Son action étant passagère, le foyer de microbisme latent non détruit, peut se réveiller, ce qui fait de la sérothérapie

une excellente méthode d'urgence mais laisse persister pour l'avenir une menace à laquelle il faudra parer, soit par une réinjection sérique (méthode difficile à appliquer chez l'homme comme nous le verrons), soit par une nouvelle opération qui sera la vaccination.

## LE SÉRUM ANTITÉTANIQUE SA PRÉPARATION

Nous avons vu que VAILLARD, dans ses expériences, se servait du sérum recueilli sur des animaux immunisés par de la toxine chauffée injectée à plusieurs reprises. Il s'adressait surtout, à ce stade expérimental, au lapin où à des animaux de taille moyenne, mais lorsqu'on passa à la pratique de la sérothérapie c'est à des animaux de grande taille, chevaux ou bovidés, que l'on dut recourir pour avoir un rendement de sérum suffisant.

D'autre part, pour immuniser ces animaux les techniques furent modifiées : ROUX établit un procédé plus rapide et plus souple que VAILLARD au moyen de toxine préalablement additionnée d'iode en augmentant progressivement les doses de toxine pure suivant les injections successives.

En 1905, LOWENSTEIN, pour atténuer le poison tétanique, remplace l'acide par le formol ; puis utilise le mélange toxine-antitoxine.

Mais tous les procédés ont l'inconvénient de dé-

terminer souvent chez l'animal des accidents dus à la difficulté du dosage et à l'instabilité de la toxine.

Le premier grand pas accompli et la base du progrès réalisé dans la préparation du sérum datent de la découverte de la flocculation dans les mélanges de toxine et de sérum antitoxique correspondant.

Les toxines possèdent la propriété de se combiner avec leur antitoxine qui est l'anticorps spécifique leur correspondant et ne correspondant qu'à elles. Elles réalisent alors des complexes toxiques atténués ou même complètement inoffensifs ; les complexes, quand ils sont convenablement répartis, possèdent la propriété spéciale de flocculer et cette flocculation se fait, comme l'a montré RAMON, dans de telles conditions qu'il est possible d'inférer de son taux au pouvoir vaccinant ou immunisant de la toxine.

Se basant sur ce fait que si la toxicité est une propriété fragile et instable, les propriétés antigéniques se montrent relativement stables, RAMON applique la réaction de flocculation qui lui permet d'apprécier, de doser exactement le pouvoir antigène de la toxine tétanique.

« Pour effectuer cette réaction, écrit Ramon, il faut tout d'abord choisir un sérum antitétanique étalon, nous disons choisir, car pour des raisons qui nous échappent encore, certains sérums antitétaniques donnent, en présence de la toxine tétanique, une réaction de flocculation anormale dans son aspect et pas toujours en rapport avec le titre

antitoxique déterminé *in vivo*. Depuis trois ans nous utilisons un sérum fourni par un même cheval et dont le pouvoir flocculant à chaque saignée mensuelle, a toujours été en rapport étroit avec sa contenance en antitoxine telle que l'indique le dosage chez l'animal — de plus, le mélange de ce sérum et de toxine tétanique dans lequel apparaît la flocculation initiale s'est toujours montré neutre vis-à-vis du cobaye Ceci dit, voici comment nous opérons : soit par exemple à apprécier et à chiffrer la valeur antigène d'une toxine tétanique. Préparons un certain nombre de tubes à hémolyse contenant chacun 4 centimètres cubes de cette oxine ; ajoutons dans ces tubes, sous forme de dilution de notre sérum-étalon des quantités progressivement décroissantes d'unités antitoxiques 20-16-12-4, etc. ; après avoir bien agité pour bien mélanger plaçons les tubes à l'étuve à 38° ; en examinant de temps en temps ces tubes, nous remarquons que le contenu de quelques-uns d'entre eux devient de plus en plus opalescent.

Au bout d'un temps variable nous constaterons que l'un de ces mélanges, par exemple celui renfermant 12 unités antitoxiques floccule, il a donc fallu 12 unités pour faire apparaître la flocculation dans 4 centimètres cubes de toxine ; nous dirons que cette toxine a une valeur de 3 unités au centimètre cube. »

A cet élément fondamental d'appréciation de la valeur antigène, qui peut être appelé taux de flocculation, s'en ajoute un autre, celui de la vitesse de

floculation qui, quoique secondaire, a aussi son importance, et l'on peut dire que deux toxines exigeant pour flocculer la même quantité d'unités antitoxiques (provenant du même sérum antitoxique étalon), celui qui flocculera le plus rapidement aura le meilleur pouvoir antigène.

Mais la découverte de floculation fut rapidement suivie de celle non moins importante de l'anatoxine tétanique sur laquelle nous reviendrons à propos de la vaccination, anatoxine produit « qui a perdu toute la nocivité de la toxine tétanique dont il dérive, mais qui en possède encore toute la valeur flocculante et en a conservé également toutes propriétés immunisantes ».

Peu de temps après, G. RAMON observa qu'en ajoutant à l'anatoxine, soit du pus, soit des germes de la suppuration recueillis chez des chevaux, porteurs d'abcès, et en injectant l'antigène ainsi souillé ou contaminé à d'autres chevaux fournisseurs de sérum, on détermine, chez ces animaux, la formation de collections purulentes et, par la suite, un accroissement plus ou moins sensible de la production d'antitoxine.

Puis il démontra, par la suite, qu'il n'est pas nécessaire, pour arriver au but cherché, de provoquer un abcès septique lequel s'accompagne souvent d'une suppuration plus ou moins persistante et d'une réaction générale un peu vive, ce qui n'est pas sans inconvénients ; il suffit de produire à l'endroit d'injection de l'antigène, un œdème inflammatoire avec,

comme conséquence initiale, la résorption lente de cet antigène. C'est ainsi qu'après de multiples essais au cours desquels G. RAMON utilisa les substances les plus variées : mie de pain, antigène précipité, desséché et insolubilisé ; son choix s'arrêta tout d'abord sur le tapioca pulvérisé. Plus tard, il constata qu'un effet sensiblement analogue pouvait être obtenu en ajoutant à l'antigène une minime proportion de chlorure de calcium qui, on le sait, depuis les mémorables travaux de ROUX et YERSIN, entraîne dans le bouillon toxique ou anatoxique un précipité de phosphate de chaux lequel fixe, en se formant, une proportion plus ou moins grande de l'antigène.

L'antigène auquel on a ajouté ainsi, soit du tapioca, soit du chlorure de calcium et qui est introduit dans le tissu conjonctif sous-cutané, y rencontre les éléments les plus variés : leucocytes dont l'afflux est augmenté par la présence de grains de tapioca ou de fin précipité de phosphate de calcium (lequel possède pour eux un chimiotactisme positif élevé), cellules conjonctives que multiplie l'inflammation provoquée artificiellement, plasma, etc. Ces éléments retiennent sur place l'antigène tout en lui faisant vraisemblablement subir quelques modifications plus ou moins profondes. De toutes façons, le passage dans la circulation de cet antigène se trouve retardé, son élimination trop rapide se trouve ainsi empêchée. Pour ralentir le passage dans la circulation, pour s'opposer à une élimination trop prompte, à l'effet

de l'inflammation locale s'ajoute encore, pour une part, celui de la fixation d'une partie de l'antigène sur les particules de tapioca ou sur le précipité de phosphate de chaux. L'organisme peut ainsi utiliser au mieux et avec le minimum de perte, cet antigène, pour l'établissement et le développement de son immunité et en même temps pour l'élaboration de l'antitoxine.

C'est grâce à cette découverte et à sa mise en œuvre qu'on a pu réaliser l'économie de temps et d'antigène, l'absence de risque pour les animaux et surtout la production de sérum antitétanique de haute teneur antitoxique particulièrement efficace dans la prévention de la maladie.

## LA SÉROTHÉRAPIE APPLIQUÉE CHEZ L'HOMME

Comme nous l'avons déjà dit, la sérothérapie ne commença d'être appliquée chez l'homme qu'aux environs de 1895. Depuis elle n'a cessé de rendre des services éclatants. C'est surtout la pratique de guerre qui a fini de mettre en évidence toute la confiance que l'on pouvait mettre en une telle méthode. L'injection systématique chez tous les blessés permet d'éviter ainsi une mortalité effroyable. Mais l'efficacité du résultat dépend, avant tout, de deux précautions indispensables.

1<sup>o</sup> La nécessité d'une injection faite aussi précocement que possible pour permettre à l'organisme d'utiliser l'antitoxine avant que le poison n'ait pu se fixer sur les centres nerveux ; injection qui devra être renouvelée au moins une fois après 8 à 10 jours, toutes les fois que le commande la gravité de la plaie.

2<sup>o</sup> L'obligation de faire un épiluchage et un

nettoyage consciencieux de la plaie tétanifère pour faire disparaître le foyer de virus tétanique, empêcher la persistance de la spore tétanique, menace pour l'avenir ; en effet, on a pas toujours attaché au traitement de la plaie tétanifère une importance assez grande, en se basant sur une interprétation d'ailleurs erronée de la célèbre expérience de VAILLARD qui, injectant une dose mortelle de toxine tétanique dans la queue du rat, constata que si on coupe cette queue après 40 minutes, l'écllosion du tétanos se produit néanmoins. Beaucoup de chirurgiens en avaient conclu que pour prévenir ou traiter le tétanos toute intervention était superflue. Or, le raisonnement indique, au contraire, qu'il est tout à fait illusoire de compter préserver l'organisme en lui injectant une quantité donnée d'antitoxine, si on laisse persister le foyer où les toxines s'élaborent. Le traitement de la plaie tétanifère et, au besoin, son exérèse par amputation dans les cas graves, doit être au premier rang des préoccupations du clinicien s'il veut tirer de la sérothérapie antitétanique le maximum d'effets.

A condition d'observer ces deux précautions la sérothérapie a donné toutes les mesures de sa valeur comme méthode d'urgence, sauf des cas exceptionnels comme ceux cités par ABRAMI, par LUMIÈRE au cours de la guerre.

Cependant si le résultat immédiat est pratiquement toujours atteint, le résultat éloigné est, par contre, plus incertain. En effet, la sérothérapie anti-

tétanique peut se montrer à ce moment insuffisante parce que la résistance de la spore tétanique est plus longue que l'immunité conférée par le sérum. On ne doit jamais perdre de vue, en effet, que l'injection sérique qui procure une immunité passive a l'avantage de produire un effet immédiat, elle a l'inconvénient de ne fournir qu'un résultat passager. Des constatations faites par DESCOMBEY résulte que le temps moyen d'élimination de l'antitoxine qu'elle fût apportée d'ailleurs par le sérum ordinaire ou par l'antitoxine purifiée, oscillait, suivant le cas, entre 8 et 15 jours. Mais il s'agissait seulement d'un temps moyen et on a pu noter que si certains blessés présentaient encore une bonne immunité après 6 semaines, certains, au contraire, avaient éliminé leur antitoxine au bout de 3 jours.

Ainsi s'expliquent les cas de tétanos tardifs ou retardés apparus malgré l'injection de sérum, mais quelque temps après celle-ci ce qui leur a fait donner parfois le nom de post-sériques.

Le délai d'apparition de ces tétanos tardifs chez les blessés étaient d'ailleurs très variables (pouvant survenir jusqu'à 200 jours à un an après la blessure) et d'ailleurs souvent provoquée par une intervention chirurgicale pratiquée sur une plaie, la mobilisation passive de la région blessée, la reprise de la marche après un alitement prolongé, déplacement d'esquilles, pouvaient seuls être invoqués comme étant à l'origine de l'éclosion de la maladie.

La cause de tous ces accidents s'explique par la

persistance au niveau de la blessure des spores tétaniques adhérentes à des projectiles, incluses dans des débris vestimentaires ou d'autres corps étrangers ou survivant dans les tissus cicatriciels.

« Quelques observations, écrit SACQUÉPÉE, montrent que le tétanos peut même éclater chez d'anciens blessés, après intervention, sur des régions non tétanigènes en elles-mêmes, le bacille tétanique présent dans l'ancienne blessure se trouvant en quelque sorte appelé par la nouvelle plaie opératoire. De tels faits s'expliquent par un phénomène d'appel : H. VINCENT a, en effet, montré naguère que des spores présentes sous la peau peuvent se transporter à distance et y développer le tétanos, à la faveur de quelque cause favorisante, telle que l'action locale du froid. »

On en conclura, au point de vue pratique, que pour avoir la certitude de réaliser la prévention du tétanos chez les blessés qui sont susceptibles de le contracter, il ne faut pas hésiter à répéter les injections si l'on veut entretenir l'immunité passive conférée par le sérum. Il va sans dire que la voie sous-cutanée est la seule recommandable lorsque l'on vise surtout à des effets durables, l'expérience ayant depuis longtemps démontré que la voie veineuse a une action beaucoup plus rapide mais aussi beaucoup plus passagère.

La nécessité où l'on se trouve pour assurer une prévention durable, de recourir à des injections répétées, amène alors à considérer le fait suivant :

à savoir comment se comporte l'organisme après de multiples injections sériques. On insiste beaucoup sur l'état d'anaphylaxie dans lequel il va se trouver et sur les risques que cet état entraîne. Mais, à vrai dire, ces risques sont, en réalité, peu importants et nous possédons d'excellents moyens de les annuler. Le véritable danger des injections répétées est l'apparition, dans l'organisme, d'une fonction antisérum qui fait que, au fur et à mesure que les injections se répètent, elles finissent par avoir un effet de plus en plus passager et même de ne plus en avoir du tout.

D'autre part, à juste titre également, on a fait une injection supplémentaire de sérum avant toute nouvelle intervention opératoire chez le blessé déjà en traitement depuis quelque temps, au moins lorsque l'état des plaies indiquait l'utilité de cette précaution. Cette action préventive s'est montrée efficace, mais ne peut être utilisée lorsque le tétanos éclate sans raison précise, en l'absence de toute intervention opératoire nouvelle.

Ces faits précisent bien la limitation de l'action de la sérothérapie, qui se révèle comme une excellente méthode d'urgence, donnant de très bons résultats immédiats, mais se montrant beaucoup moins efficace dans le temps à cause de son action passagère, défaut inhérent à toute immunisation passive. C'est pourquoi il convient d'opposer la sérothérapie préventive, opération de nécessité, à l'immunisation active ou vaccination ou méthode de choix qui s'avère comme son adjuvant indispensable.

Et on se rend compte de l'obligation de recourir à cette nouvelle méthode lorsque l'on apprend l'existence de plus de 2.000 cas de tétanos ayant éclatés après immunisation passive, cas relevés par Hans HEUNKE dans la littérature médicale.

## LA VACCINATION ANTITÉTANIQUE

Pour mieux comprendre l'intérêt et la nécessité de la vaccination antitétanique et ses indications, il n'est que de se rappeler les circonstances dans lesquelles elle est née. C'est en pleine guerre au début de 1917. Les adversaires de la sérothérapie préventive du tétanos faisaient état de quelques cas isolés, exceptionnels, où la mort avait été observée après une injection de sérum, comme s'il était étonnant que sur des dizaines de milliers d'injections pratiquées, il se fut rencontré quelques unités chez lesquelles, par suite d'une idiosyncrasie, le sérum du cheval se montre toxique pour l'organisme humain. Ils rassemblaient les cas de tétanos post-sériques en omettant de signaler, comme l'avait fait le Pr WIDAL, que la sérothérapie préventive du tétanos avait, à ce point, bouleversé l'histoire du tétanos que de nouvelles formes cliniques étaient nées. Ils en concluaient que dangereuse et, par surcroît, inutile, puisque, à tout prendre, la disparition relative du tétanos pouvait être attribuée non à l'usage du sérum préventif, mais aux perfectionnements de la

technique chirurgicale, la sérothérapie antitétanique n'avait aucun intérêt.

Et, de fait, elle était sur le point de tomber dans le discrédit.

L. BAZY, après avoir constaté deux cas malheureux dans son service en avril 1917, conçut l'idée, en présence des lacunes de la sérothérapie préventive, qu'il n'y avait qu'un moyen de les combler puisqu'elles tenaient à ce que la quantité d'antitoxine apportée par le sérum était insuffisante, c'était de demander à l'homme de produire sa propre antitoxine, de le vacciner en un mot.

Et en observation avec VALLÉE, il concluait :

« Des faits récents ont prouvé que nous ne possédions pas encore pour lutter contre le tétanos de moyens d'une efficacité constante. Cela tient à ce que nous n'avions à opposer à la permanence de l'infection tétanique que les effets passagers des injections sériques. Pour avoir demandé au sérum de remplir un rôle pour lequel il n'avait pas été créé, on a obtenu des insuccès. En nous appuyant sur tout ce que nous savons sur les lois de l'immunité, nous pouvons dire : si vous désirez mettre rapidement, mais pour une courte durée, les blessés à l'abri du tétanos, apportez-leur les anticorps tout faits et immédiatement utilisables que représente le sérum. Si, au contraire, vous craignez une menace prolongée du tétanos, garantissez vos patients par l'action lente mais durable du vaccin. »

L. BAZY et VALLÉE réalisèrent les premières vacci-

nations grâce à 3 injections de toxine iodée au tiers. Leurs premiers essais leur permit d'établir :

Que la vaccination active de l'homme contre le tétanos était possible et inoffensive, même en employant les antigènes en usage à cette époque, qu'elle était une nécessité et le complément indispensable de la sérothérapie qui ne pouvait répondre à tous les besoins.

Que, contrairement aux injections de sérum qui sont de moins en moins bien utilisées au fur et à mesure qu'on les répète, les injections de vaccin laissent dans l'organisme une empreinte qui leur permet de réagir mieux et plus vite à de nouvelles sollicitations. Mais la découverte de RAMON, en 1925, d'un nouvel antigène, l'anatoxine, permit de mettre au point la vaccination et lui donner son maximum de rendement.

## L'ANATOXINE. SA PRÉPARATION SES PROPRIÉTÉS

A l'anatoxine tétanique s'applique la définition générale des anatoxines telle que l'a donnée RAMON en 1924.

« L'anatoxine tétanique est un produit qui a perdu toute la nocivité de la toxine tétanique, qui en possède encore la valeur flocculante, et en a conservé également toutes les propriétés immunisantes. »

**Préparation.** — Plusieurs procédés, comme l'a montré RAMON et BERTHELOT, permettent d'obtenir l'anatoxine tétanique. Le procédé le plus pratique consiste à additionner la toxine de 2 centimètres cubes d'aldéhyde formique à 40 % par litre de toxine ; le mélange est ensuite placé à l'étuve à 40° pendant un mois.

La quantité de formol à ajouter à la toxine varie avec la qualité du formol. Sous l'influence de l'action combinée du formol et de la chaleur, la toxine tétanique est transformée en un produit nouveau, l'anatoxine tétanique.

**Pouvoir antigène.** Si le pouvoir toxique de la toxine tétanique soumise à l'action simultanée du formol et de la chaleur a totalement disparu, le pouvoir antigène de ce produit nouveau persiste. C'est ce qui permet de constater aisément la réaction de floculation de RAMON. Si on examine le pouvoir flocculant de la toxine formolée au cours de son séjour à l'étuve et jusqu'à sa transformation en anatoxine, on constate que le taux de floculation reste invariable, par contre le temps nécessaire à la manifestation du phénomène de floculation est d'autant plus long que la toxine a séjourné davantage à l'étuve et que la proportion de formol est plus élevée. Or, RAMON a montré que la lenteur excessive de la réaction de floculation caractérise les antigènes de qualité inférieure et ceci, comme l'a montré DESCOMBEY, sur le cobaye, s'applique parfaitement à l'anatoxine tétanique dont le pouvoir antigène est également en raison inverse du temps de floculation.

Dans la pratique, pour apprécier la valeur antigène d'une anatoxine par la mesure du pouvoir flocculant, on opère très simplement : dans une série de tubes à hémolyse contenant chacun 1 centimètre cube d'anatoxine tétanique, on ajoute des quantités progressivement décroissantes d'unités antitoxiques (U. S.) 3-2, 5-2-1, 5-1 sous forme de sérum antitétanique convenablement choisi. Après avoir agité, on place ces tubes à l'étuve à 38° ; au bout d'un certain temps on constate que celui contenant 2 unités

antitoxiques floccule : on dira donc que l'anatoxine essayée a une valeur égale à 2 unités antitoxiques ou antigéniques.

De plus, il faut s'assurer de l'innocuité de cette anatoxine et, pour se faire, les auteurs ne considèrent comme tel qu'un produit qui, injecté sous la peau d'un cobaye de 300 grammes à la dose de 10 centimètres cubes, ne provoque aucune manifestation locale ou générale, tardive ou précoce de l'intoxication tétanique. Notons que cette dose relativement très élevée, inoffensive pour le cobaye, est loin d'être approchée en pratique chez l'homme.

## BASES EXPÉRIMENTALES DE LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE

Les propriétés de l'anatoxine nettement établies, on chercha à les utiliser. C'est ainsi qu'il fut démontré qu'un cobaye, un mois après une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'anatoxine de valeur antigénique de 2 unités, résiste à une injection de toxine tétanique représentant plusieurs centaines de doses mortelles. Chez le cheval deux injections de 10 centimètres cubes et 30 centimètres cubes faites à un mois d'intervalle suffisent à rendre l'animal réfractaire au tétanos et à en faire rapidement un bon producteur de sérum ; alors qu'avec une toxine iodée, il faut, pour obtenir le même résultat, une trentaine d'injections.

Au cheval ainsi préparé, on insère en plein muscle une écharde imprégnée de spores tétaniques et de germes divers, il résiste parfaitement à cette épreuve, alors que les témoins neufs font un tétanos mortel (P. DESCOMBEY).

Après un tel résultat G. RAMON et P. DESCOMBEY

furent naturellement amenés à rechercher une méthode d'immunisation pratique chez le cheval. On sait que cet animal est très sensible et fréquemment sujet au tétanos ; dans son tube digestif il héberge normalement des germes tétaniques ; aussi G. RAMON et P. DESCOMBEY ont-ils recherché si dans le sérum de ces animaux ne s'est pas développé une antitoxine, résultat d'infections inapparentes antérieures comme cela se voit pour la diphtérie. Leurs recherches portant sur une centaine d'animaux dont deux avaient résisté à une infection tétanique sont restées négatives. Contre le tétanos l'immunité naturelle du cheval n'existe pas.

DESCOMBEY a démontré qu'un cheval est à l'abri du tétanos lorsque son sérum a un pouvoir antitoxique tel que, sous le volume de 2 centimètres cubes, il neutralise une quantité de toxine représentant une dose mortelle unique pour le cobaye. De cette façon, on aura un test permettant de juger de l'état d'immunité d'un animal : la mesure de cette immunité sera donnée par la valeur antitoxique du sérum. Au cours de leurs expériences, RAMON et DESCOMBEY ont été amenés à conclure que l'anatoxine devait avoir un pouvoir antigène d'au moins 1,5 pour obtenir une immunité suffisante. Par la suite, des essais ont été faits à l'aide d'une anatoxine valant de 2 à 2,5 unités antigéniques.

Partant de cette anatoxine bien définie, quelle est la dose nécessaire pour conférer aux animaux d'expérience une immunité satisfaisante ? G. RAMON

et P. DESCOMBEY se sont appliqués à la fixer.

Un premier groupe d'animaux a été soumis à une injection unique sous-cutanée d'anatoxine, en quantité variant de 10 à 100 centimètres cubes, une prise de sang, quelques semaines plus tard, montre que leur sérum présente un pouvoir antitoxique insuffisant.

La quantité d'antigène injectée en dose unique n'intervient donc pas dans le développement de l'immunité ; on se contentera donc de faire une injection de 5 à 10 centimètres cubes.

Mais à cette série d'animaux ainsi préparés, si l'on fait une deuxième injection d'anatoxine après un laps de temps plus ou moins long, les constatations sont bien différentes.

Groupe I. — Injection unique d'une quantité quelconque d'anatoxine. Au bout de quelques semaines, immunité à peine décelable.

Groupe II. — Deux injections de 10 centimètres cubes à 15 jours d'intervalle. Avant la deuxième injection l'immunité est inappréciable ; trois semaines après la deuxième injection, 1 centimètre cube de sérum neutralise 1 à 3 doses mortelles pour le cobaye.

Groupe III. — Aux injections de 10 centimètres cubes à 3 semaines d'intervalle ; 15 jours après la deuxième injection 1 centimètre cube neutralise 1 à 5 doses mortelles.

Groupe IV. — Deux injections de 10 centimètres cubes à un mois d'intervalle ; 10 jours après la

deuxième injection, 1 centimètre cube neutralisé 5 à 10 doses mortelles.

On en conclut que la première injection d'anatoxine confère à l'animal une aptitude particulière à réagir à de nouvelles sollicitations. Cette aptitude appelée, par Ch. ZOELLER, *réactivité acquise* s'accroît progressivement et atteint une valeur suffisante 3 semaines à un mois après la première injection. C'est à ce moment que la deuxième injection sera donc le plus efficace et ce cheval sera mis en état de résister victorieusement à une infection tétanique.

La notion de réactivité acquise a amené G. RAMON et P. DESCOMBEY à rechercher de quelle façon réagit l'animal vacciné à une nouvelle injection d'anatoxine. C'est ainsi qu'un cheval ayant reçu deux injections de 5 centimètres cubes à un mois d'intervalle il y a un an, et dont le sérum neutralisait à ce moment par centimètre cube 5 doses mortelles pour le cobaye, actuellement son sérum ne neutralise plus qu'une dose mortelle par centimètre cube. Pratiques une nouvelle injection de 10 centimètres cubes d'anatoxine pure. Elle sera absolument inoffensive. Sept jours après cette troisième injection, une saignée montre que 1 centimètre cube de sérum neutralise *in vitro* 10 doses mortelles de toxine — le titre antitoxique du sérum de ce cheval a donc atteint, par cette *injection de rappel*, le double du maximum auquel il était parvenu à la suite de la première vaccination. De toute cette expérimenta-

tion, il résulte que la première injection d'anatoxine a préparé l'organisme à réagir à toute nouvelle injection d'antigène et que l'organisme répond de plus en plus vite à de nouvelles sollicitations par une - immunité de plus en plus forte (G. RAMON et Ch. ZOELLER).

C'est exactement le contraire pour l'immunité passive. Sous l'effet des réinjections sériques, celle-ci devient de plus en plus brève dans sa durée.

## LA VACCINATION ANTITÉTANIQUE PAR L'ANATOXINE CHEZ L'HOMME

Nous avons exposé l'action bienfaisante de la sérothérapie préventive du tétanos, mais nous avons dit aussi que cette action est malheureusement limitée. L'immunité passive qu'elle confère est de courte durée et les réinjections s'accompagnent de réactions sériques désagréables pour le malade et souvent sans résultat.

Il était donc désirable de trouver une méthode d'immunisation active pratique et efficace qui mette l'homme à l'abri du tétanos pour toute sa vie. C'est vers ce but qu'ont tendu les efforts de RAMON et ZOELLER.

Toute méthode d'immunisation active doit posséder trois qualités :

L'innocuité ;

L'efficacité.

Elle doit être d'une réalisation pratique relativement simple et commode.

Ces trois qualités sont essentielles ; elles se tiennent

étroitement. Aucune d'elles ne doit être sacrifiées aux deux autres.

**Innocuité.** — Pour la méthode qui est en cause ici, l'innocuité dépend, avant tout, de l'absence totale de poison tétanique dans l'anatoxine. Il est bien établi aujourd'hui que l'anatoxine convenablement préparée et contrôlée est incapable de provoquer, chez le sujet de l'espèce humaine, les symptômes d'intoxication spécifique que produisent les plus petites doses de toxine tétanique injectées sous la peau. Il est non moins bien établi que le processus qui aboutit à la transformation de la toxine est irréversible. A l'encontre des mélanges toxine-antitoxine, l'anatoxine ne risque pas de recouvrer, dans l'organisme vivant, une trace si faible soit-elle de la toxine dont elle est le dérivé inoffensif.

L'anatoxine étudiée est celle dont nous avons étudié les effets sur le cobaye et le cheval. Elle s'est montrée inoffensive sur les animaux d'expérience. L'injection d'anatoxine tétanique faite chez l'homme à la dose de 0 cc. 5, de 1 centimètre cube et de 2 centimètres cubes est absolument inoffensive, elle ne provoque ni réaction locale, ni réaction générale.

Sur plus de 175 injections pratiquées en 1926 à la période des essais, les auteurs n'ont noté aucun accident. A. LAFAILLE a d'ailleurs vérifié le premier sur lui-même, l'innocuité de l'anatoxine tétanique.

**Efficacité et résultats.** — Avant de commencer

leurs travaux la première idée de G. RAMON et Ch. ZOELLER, a été comme dans l'expérimentation chez l'animal de rechercher si l'homme ne peut pas posséder un certain degré d'immunité vis-à-vis de la toxi-infection tétanique, immunité qui lui aurait été conférée par une atteinte bénigne antérieure par exemple. Ils ont obtenu des résultats négatifs, bien que deux des sujets étudiés eussent fait, dans le passé, des accidents tétaniques. Il en a été de même chez des sujets coloniaux bien que TRENBROCK et BAUER aient constaté qu'une assez forte proportion de Chinois ont un sérum plus ou moins riche en antitoxine tétanique.

—  
Donc les sujets soumis à la vaccination par l'anatoxine tétanique ne recelaient pas de traces appréciables d'antitoxine spécifique dans le sérum.

L'anatoxine utilisée au cours des essais mesurés grâce à la réaction de flocculation, est choisie telle qu'elle ait une valeur comprise entre 2 et 3 unités antigéniques (2.5). Les auteurs ont remarqué que tous les sujets n'avaient pas la même aptitude à produire de l'antitoxine. En moyenne, sur 10 sujets, il y en a un chez lequel cette aptitude est très nettement supérieure à celle des 9 autres.

Au cours des premiers essais, 9 hommes reçurent 1 centimètre cube d'anatoxine, quelques jours après on constate que leur sérum ne neutralise pas même une dose mortelle pour le cobaye par centimètre cube. Chez les mêmes sujets on pratique une deuxième injection de 1 centimètre cube 10 jours après la pre-

mière. La valeur antitoxique de leur sérum, contrôlé a augmenté dans une notable proportion. En effet, ce sérum neutralise maintenant de 1 à 10 doses selon les individus.

La réactivité acquise augmentant progressivement on est amené à augmenter l'intervalle de temps entre la première et la deuxième injection et à rechercher 8 ou 10 jours après cette deuxième injection quel est le taux de l'antitoxine humorale.

Voici ce que l'on constate :

1<sup>o</sup> Deuxième injection, 15 jours après la première ;  
10 jours après 1 centimètre cube neutralise 1 à 10 doses mortelles.

2<sup>o</sup> Deuxième injection, 21 jours après la première ;  
10 jours après 1 centimètre cube neutralise 1 à 10 doses mortelles.

3<sup>o</sup> Deuxième injection, 31 jours après la première ;  
10 jours après 1 centimètre cube neutralise 100 doses mortelles.

Maintenant si dans le troisième cas nous pratiquons une troisième injection, on obtient la neutralisation de 1.000 à 2.000 doses mortelles par centimètre cube.

Les résultats chez l'homme sont donc identiques à ceux que l'on avait constaté lors de l'expérimentation chez l'animal.

Nous voyons donc l'efficacité de la troisième injection qui fait faire au taux antitoxique du sérum un bond prodigieux.

L'organisme stimulé à plusieurs reprises par des

injections répétées d'anatoxine, loin de s'épuiser répond, au contraire, de plus en plus énergiquement à ces nouvelles sollicitations.

La troisième injection donne des résultats différents selon qu'elle est pratiquée un temps plus ou moins long après la deuxième injection.

Ainsi les sujets ayant reçu à 15 jours d'intervalle deux injections de 1 centimètre cube d'anatoxine, une troisième injection de 1 centimètre cube 8 jours après la deuxième, fait passer la valeur antitoxique du sérum de 8 à 10 doses mortelles. Si cette troisième injection (injection de rappel) est faite un mois après la deuxième, la réactivité acquise s'est bien développée et le sérum des sujets neutralise de 1.000 à 3.000 doses mortelles.

Ces faits ont deux conséquences d'ordre pratique. La première est qu'il faut laisser entre les deux premières injections un temps suffisant pour permettre à la réactivité acquise d'atteindre une certaine valeur. La deuxième est qu'il est possible d'accroître très rapidement chez un sujet vacciné le taux de l'antitoxine humorale et ceci par une stimulation opportune de la réactivité acquise.

## SIGNIFICATION DE L'IMMUNITÉ VACCINALE AU POINT DE VUE PRÉVENTION DU TÉTANOS. SA DURÉE

Nous avons vu qu'à la suite d'injections d'anatoxine tétanique il se produit dans le sérum des sujets vaccinés une certaine quantité d'antitoxine. Les injections d'anatoxine provoquent également chez l'homme l'apparition de sensibilisatrices décelables par la réaction de fixation.

On a cherché la relation entre le taux du sérum en sensibilisatrices et le degré d'immunité. ZOELLER et DESCAMPS, qui ont étudié cette question, ont constaté que chez des sujets neufs il n'y a pas de traces de sensibilisatrices et que celles-ci se développent au cours de la vaccination par l'anatoxine. Le sérum des sujets vaccinés acquiert donc la propriété de fixer l'alexine en présence d'anatoxine tétanique. Pour la mesure des sensibilisatrices on a cru trouver un moyen de mesurer le degré d'immunité. Les recherches de ZOELLER et DESCAMPS ont montré qu'il n'en saurait être question. L'anatoxine fait

bien apparaître dans le sérum les sensibilisatrices, mais le taux de celles-ci est très variable ; on peut trouver des sérums ayant un fort pouvoir antitoxique qui en sont dépourvus, de même des sérums à faible pouvoir antitoxique peuvent être riches en sensibilisatrices.

Cependant ces deux éléments varient dans le même sens, comme on peut le constater à la suite d'une injection de rappel ; seulement leurs rapports entre eux nous échappent. Cette étude a permis néanmoins d'entrevoir les relations existant entre les phénomènes allergiques, les modifications humorales et la notion de réactivité antitoxique.

Quel est donc le test qui nous permettra de juger si le taux d'antitoxine humoral obtenu par la vaccination suffit pour mettre le sujet vacciné à l'abri de la toxi-infection tétanique.

L'organisme ne nous fournit aucune indication à ce sujet. La mesure des sensibilisatrices n'a aucune valeur à ce point de vue. D'autre part, vis-à-vis de la toxi-infection tétanique, il ne saurait être question d'une réaction analogue à la réaction de Schick qui donne de précieux renseignements en ce qui concerne l'immunité diphtérique.

Pour connaître l'efficacité de la vaccination par l'anatoxine il ne nous reste que des points de comparaison qui sont d'ailleurs une indication suffisante.

Nous avons vu qu'un cheval vacciné dont le sérum neutralise par centimètre cube une dose de toxine mortelle pour le cobaye, est à l'abri du tétanos. Or,

par la vaccination le taux antitoxique du sérum humain atteint une valeur nettement supérieure à ce minimum.

La sérothérapie préventive nous fournit un élément de comparaison plus rigoureux encore. Nous savons que celle-ci est réellement efficace pendant une huitaine de jours et qu'une injection de 40 centimètres cubes de sérum permet au malade de neutraliser par centimètre cube 100 doses mortelles.

Or, par l'anatoxine nous atteignons au centimètre cube des chiffres de l'ordre de 1.000 à 3.000 doses et même davantage.

L'immunité obtenue par l'anatoxine est donc suffisante quant à son degré. L'important est de savoir sa durée. Le taux des antitoxines dans le sang baisse lentement. Au bout d'une année il est encore suffisant, mais comme la réactivité acquise garde toute sa valeur, grâce à une injection de rappel, on fera réapparaître les antitoxines.

Voici un exemple entre autre :

Un sujet reçoit 3 injections de vaccin suivant la technique décrite. La 3<sup>e</sup> injection remonte au 10-12-25. Le 19-12-25, son sérum neutralise 2.000 doses mortelles au centimètre cube. Treize mois après il neutralise encore 200 doses au centimètre cube, alors que 2 doses mortelles par centimètre cube mettent l'homme à l'abri de la ~~toxi~~-infection tétanique. On fait une injection de rappel de 1 centimètre cube le 9 janvier 1927. Huit jours après, le sérum neutralise 20.000 doses par centimètre cube.

Ces résultats révèlent que la vaccination par l'anatoxine est une méthode efficace et qu'il convient de généraliser. Nous avons vu que pour tirer le meilleur parti de la réactivité acquise il était recommandé d'attendre un mois avant la deuxième injection.

Les auteurs ont cherché à abroger ces intervalles, mais sans résultat.

De même si nous pratiquons des injections de doses supérieures, 3 ou 4 centimètres cubes d'anatoxine à 15 jours d'intervalle, nous remarquons que le taux antitoxique du sérum de ces sujets est sensiblement le même que ce qu'on obtient en injectant dans le même délai des doses de 1 centimètre cube.

D'un autre côté si, chez une série de 12 sujets nous pratiquons en 10 jours trois injections de doses croissantes d'anatoxine, de 2, 3 et 5 centimètres cubes, en laissant entre chaque injection un intervalle de 5 jours, nous constatons avec étonnement que chez 11 de ces sujets le sérum ne révèle aucune trace d'antitoxine 10 jours après la troisième injection, chez un seul d'entre eux sur 12, on constate en unité correspondant à la neutralisation de 10 doses mortelles par centimètre cube.

Ces faits : nécessité d'un intervalle entre les injections, nécessité des doses fortes et inefficacité des doses rapprochées permettent d'établir une méthode de vaccination correcte.

Dans toute vaccination antitétanique systématique on pratiquera donc, à un mois d'intervalle, 2 injections de 1 centimètre cube d'anatoxine pour

la première et 1 cc. 1/2 pour la seconde. Huit jours après la deuxième, faire une troisième injection de 1 cc. 1/2.

Enfin, toutes les fois qu'il est nécessaire, il est possible d'accroître très rapidement chez le sujet vacciné le taux de l'antitoxine humorale par l'injection de rappel de même dose, stimulation opportune de la réactivité acquise.

Telle est la méthode simple et pratique de vaccination antitétanique systématique. Sa généralisation serait souhaitable.

\*  
\* \*

Cependant l'immunisation active ne s'établit qu'au bout de quelque temps. Aussi en présence d'un blessé non vacciné, la sérothérapie reprend tous ses droits grâce à son action immédiate. D'autre part, nous savons que l'immunité donnée par le sérum est essentiellement passagère et se trouve mise en défaut par la permanence de l'infection antitétanique. Aussi s'il est indiqué de mettre rapidement, mais pour une courte période, les blessés à l'abri du tétanos en leur apportant les anticorps tout faits et immédiatement utilisables que représentent le sérum, il est de même nécessaire de protéger le malade contre une menace prolongée du tétanos par l'action lente, mais durable du vaccin.

De là est née l'idée d'associer les deux méthodes en présence d'un blessé non vacciné et de pratiquer

une séro vaccination, c'est-à-dire se couvrir des risques immédiats du tétanos en pratiquant tout de suite après la blessure une injection sérique à l'abri de laquelle on entreprendrait la vaccination pour se mettre à l'abri des risques lointains (G. RAMON et Ch. ZOELLER).

## LA SÉRO-VACCINATION 7

Pour réaliser l'immunité continue, écrit M. SACQUÉPÉE, sans interruption chez les blessés qui n'ont pas été antérieurement soumis à la vaccination préventive, il convient donc de pratiquer en même temps la sérothérapie et la vaccination. La première donne naissance à une immunité acquise rapidement, mais passagère ; la vaccination créera une immunité plus tardive, mais durable.

Toutefois, à cet égard, une question préjudicielle se pose. Le sérum inondant l'organisme d'antitoxines toutes préparées, on doit se demander si la présence de ces dernières ne serait pas susceptible de dispenser l'organisme de toute réaction utile à l'égard de l'anatoxine, cette dernière devenant alors inopérante.

L'expérimentation apporte la solution de ce problème.

### BASES EXPÉRIMENTALES DE LA SÉRO-VACCINATION

RAMON et LAFFAILLE ont effectué des essais com-

paratifs d'une immunisation par l'anatoxine seule, par des mélanges anatoxine-antitoxine avec excès d'antitoxine et enfin par des injections sous-cutanées d'anatoxine et d'antitoxine.

Au premier lot de cobayes on injecte 1 centimètre cube d'anatoxine.

A ceux du deuxième lot, on injecte le mélange de 1 centimètre cube d'anatoxine et 0 cc. 5 de sérum antitétanique de 4.500 unités.

Aux animaux du troisième lot, on injecte du côté droit 1 centimètre cube d'anatoxine et à gauche 0 cc. 5 de sérum (donc même quantité que le mélange injecté au deuxième lot).

Enfin, à ceux du quatrième lot, on injecte une quantité de sérum correspondant à 4.500 unités.

Seize jours après on soumet certains de ces animaux à l'épreuve de la toxine tétanique. Ceux du premier lot (anatoxine) supportent parfaitement 60 doses mortelles.

Ceux des autres lots ne résistent même pas à 2 doses mortelles. Ceci montre que l'action immunisante de l'anatoxine a été gênée par la présence d'antitoxine et, d'autre part, que malgré l'injection d'une forte dose de sérum, 16 jours après il ne reste plus suffisamment d'antitoxine pour protéger le cobaye contre la toxi-infection tétanique.

Maintenant aux cobayes qui restent dans chacun des quatre lots précédents, injectons 1 centimètre cube d'anatoxine 20 jours après la première intervention. Sept jours après cette deuxième injection,

à l'épreuve on constate un bond antitoxique du sérum chez les animaux du premier lot, il neutralise plusieurs centaines de doses mortelles et ces animaux sortent parfaitement indemnes de l'épreuve à la toxine.

Ceux du troisième lot (anatoxine et sérum injectés séparément) offrent une résistance très nette, mais moins marquée toutefois, certains supportent à peine 10 doses mortelles, tandis que d'autres résistent à 50 doses de toxine, quant à ceux du deuxième et quatrième lots, ils succombent ainsi que les témoins neufs à l'injection de 5 doses mortelles, avec un léger retard parfois sur ces derniers.

Des expériences semblables répétées chez le lapin ont donné des résultats du même ordre, mais avec plus de constance dans l'immunité des animaux chez lesquels l'injection d'anatoxine faisait suite aux injections simultanées d'anatoxine et d'antitoxine.

De tout ceci il résulte donc que l'injection du mélange anatoxine-antitoxine à gros excès ne confère pas l'immunité, au contraire elle semble gêner l'action de l'anatoxine injectée ultérieurement, mais, d'autre part, que l'immunité active peut être obtenue chez les petits animaux de laboratoire par l'injection d'une dose d'anatoxine faisant suite à des injections simultanées mais séparées de sérum et d'anatoxine.

## LA SÉRO-VACCINATION CHEZ L'HOMME

Les essais furent tentés par RAMON et ZOELLER qui employèrent la technique suivante :

Le même jour ils injectèrent séparément 10 centimètres cubes de sérum et 1 centimètre cube d'anatoxine, trois semaines après, 1 centimètre cube d'anatoxine.

Ils constatèrent que chez certains sujets la présence du sérum gêne légèrement l'action de l'anatoxine.

Avec cette technique, 10 jours après la première injection, l'immunité passive tend vers le zéro et l'immunité active n'est pas encore établie. Pour réduire cet écart variable suivant les individus, RAMON et ZOELLER ont préconisé la méthode suivante :

Le 1<sup>er</sup> jour, 10 centimètres cubes de sérum, puis 2 ou mieux 3 centimètres cubes d'anatoxine, 10 jours après 10 centimètres de sérum, 10 jours après 2<sup>e</sup> injection de 2 centimètres cubes d'anatoxine.

Dans ces conditions, du 1<sup>er</sup> au 20<sup>e</sup> jour, le sujet est en état d'immunité passive : à ce moment l'immunité active due à la première injection d'anatoxine continue à s'installer et elle fait suite à l'immunité passive.

Le passage de l'immunité passive à l'immunité active présente un gros intérêt pratique. Aussi, dès février 1931, par ordre du Médecin Inspecteur général DORTER, on pratiqua, dans certaines régions militaires en présence de blessures suspectes, la sérovaccination telle que l'expérimentation l'avait vulgarisée, on injecta le même jour 10 centimètres cubes de sérum sous-cutané, puis dans un endroit différent 1 centimètre cube d'anatoxine de la même façon. On

pratiquait ensuite une injection de 2 centimètres cubes d'anatoxine au 20<sup>e</sup> jour et une troisième identique le deuxième jour.

Le titrage des sérums contrôlé six mois après donnèrent les résultats suivants exprimés en unité antitoxique internationale, cette unité étant la quantité d'antitoxine qui neutralise une quantité de toxine correspondant à mille doses mortelles pour le cobaye de 350 grammes.

Sur 240 sérums examinés, M. SACQUÉPÉE trouve les résultats suivants :

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| 1 renferme .....   | 1 U. I.                  |
| 8 renferment ..... | 2 3 U. I.                |
| 120 » .....        | 1/5 »                    |
| 68 » .....         | 1/15 »                   |
| 10 » .....         | 1/20 »                   |
| 22 » .....         | 1/25 »                   |
| 4 » .....          | 1/50 »                   |
| 3 » .....          | 1/50 »                   |
| 3 » .....          | 1/50 »                   |
| 6 » .....          | moins de 1/50 d'unité I. |

Pour ces deux derniers, l'épreuve poussée plus loin, a donné respectivement 1/100 et 1/500 de U. I.

L'interprétation de ces résultats est assez délicate, car, comme nous l'avons vu, il nous manque le test absolu qui nous permettra de juger si le taux d'antitoxine humoral obtenu par la séro-vaccination suffit pour mettre le sujet à l'abri de la toxi-infection tétanique.

La réaction de SCHICK qui est d'une utilité si précieuse dans l'appréciation de l'immunité diphtérique

n'a pas son homologue pour l'infection tétanique. Cependant, à titre comparatif, il n'est pas inutile de savoir que la positivité de la réaction de SCHICK, signe que le sujet est susceptible de contracter la diphtérie, n'est réalisée que lorsque le sérum renferme moins de 1,30 d'unité antitoxique, cette unité étant, pour les sérums antidiphtériques, la quantité d'antitoxine qui neutralise 100 doses mortelles pour le cobaye.

D'autre part nous avons vu qu'un cheval vacciné dont le sérum neutralise par centimètre cube une dose de toxine mortelle pour le cobaye est à l'abri du tétanos. Or, par la séro-vaccination le taux antitoxique du sérum humain atteint une valeur nettement supérieure à ce minimum.

Il est donc logique de conclure que l'immunité antitétanique de l'homme, dans les conditions de techniques adoptées pour la séro-vaccination persiste au 6<sup>e</sup> mois dans la très grande majorité des cas.

De plus, M. SACQUÉPÉE constate, au cours de ces contrôles, que l'injection de rappel pratiquée chez un ces sujets ayant subi la séro-vaccination provoque le même bond antitoxique du sérum que lorsque la vaccination seule a été antérieurement pratiquée. La réactivité acquise demeure donc entière.

« Quant à l'évolution plus lointaine, dit-il, nous ne pouvons la juger que par comparaison avec d'autres sujets suivis par RAMON et ZOELLER après vaccination antitétanique. D'après leurs constatations le taux d'antitoxine était tel qu'un centimètre cube

de sérum neutralisait, après 6 mois, plus de 100 doses mortelles ; après 9 mois, 100 doses mortelles également, sauf chez un sujet qui neutralisait moins de 5 mais plus de 2 doses mortelles, après un an 20 à 100. Revus après 4 à 5 ans, la plupart des vaccinés possèdent encore un taux d'antitoxine égal ou supérieur à  $1/30$  d'unité. Les résultats obtenus après 6 mois étant comparables à ceux que nous avons constaté au bout du même délai dans la grande majorité des cas, il est vraisemblable que la vaccination suivra chez nos sujets la même évolution et se montrera encore efficace bien longtemps après. »

Des observations publiées par M. et M<sup>me</sup> Ch. CLAVEL à la suite de leurs essais faits à l'Institut Bactériologique de Lyon, réunissent des constatations intéressantes confirmant entièrement les travaux de DOPTER et SACQUÉPÉE. Leurs expériences toutes tirées de la pratique civile journalière leur permettent de conclure que si, dans ce cas, il n'est pas question de pratiquer systématiquement la vaccination et de la substituer à la sérothérapie, par contre, bénéficieront de la séro-vaccination toute plaie suspecte et particulièrement celles dont l'évolution sera longue et nécessitera peut-être des réinterventions successives, que ce soient amputations et *a fortiori* ; interventions conservatrices, souvent plus longues à guérir et susceptibles, malgré la vigilance du chirurgien, de conserver en place un foyer tétanifère.

## PROGRÈS DE LA VACCINATION AMÉLIORATION DU TAUX DE L'IMMUNITÉ

En 1925, au cours de l'immunisation des chevaux producteurs de sérum antidiphtérique, RAMON avait remarqué que la présence d'une lésion inflammatoire, d'un abcès par exemple, au point d'injection de l'anatoxine, s'accompagne d'une augmentation parfois considérable du pouvoir antitoxique du sérum **de l'animal injecté. C'est aussi ce qui se passe si la toxine ou l'anatoxine est additionnée de tapioca.** Le rôle du tapioca n'est pas de permettre à l'animal une « résistance graduelle » puisque l'anatoxine est parfaitement tolérée, mais il permet à l'organisme de tirer un meilleur parti de l'antigène pour la production de l'antitoxine. Dans cette action interviennent l'inflammation locale et la leucocytose.

D'autres substances non spécifiques peuvent être utilisées, par exemple le chlorure de calcium. Dès 1889, E. ROUX et YERSIN, cherchant à vacciner l'animal d'expérience avec la toxine diphtérique qu'ils venaient de découvrir, utilisèrent ce produit

obtenu en faisant agir sur la toxine le chlorure de calcium ; « Si la matière toxique adhèrait assez au corps insoluble, disent-ils, elle ne diffuserait que lentement et ainsi se produirait peut-être l'accoutumance de l'animal. »

Sur une série d'expériences, G. RAMON, P. DESCOMBEY et LEMÉTAYER ont constitué 4 lots de 5 chevaux chacun. Ceux du premier lot ont reçu, à quatre semaines d'intervalle, deux injections de 10 centimètres cubes d'anatoxine pure ; ceux du deuxième lot, ont reçu de l'anatoxine additionnée de 1/100 de tapioca. Pour les chevaux du troisième lot, l'anatoxine était précipitée par 1/100 d'alun et pour ceux du quatrième lot le précipité était obtenu par l'addition d'une même proportion de chlorure de calcium. Huit jours après la deuxième injection, le dosage de l'antitoxine dans le sérum donne en moyenne les résultats suivants :

|                                                                          |       |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> lot anatoxine seule, titre antitoxique .....             | 0,005 |
| 2 <sup>e</sup> lot anatoxine + tapioca titre antitoxique .....           | 0,88  |
| 3 <sup>e</sup> lot anatoxine + alun titre antitoxique .....              | 0,24  |
| 4 <sup>e</sup> lot anatoxine + CaCl <sub>2</sub> titre antitoxique ..... | 0,33  |

En comparant ces chiffres on voit que l'addition de tapioca permet à l'organisme d'atteindre une immunité d'une valeur 150 fois plus grande qu'avec l'anatoxine seule et que l'action du tapioca est supérieure à celle du CaCl<sub>2</sub> et de l'alun.

De plus, l'expérimentation a montré que l'addition de tapioca provoque localement une simple réaction

œdémateuse inoffensive, tandis qu'avec l'alun et le  $\text{CaCl}_2$ , les accidents peuvent être plus sérieux.

L'addition d'agents chimiothérapiques tels que la trypanosamide ou l'atoxyl, favorise également l'immunité dans une proportion moindre toutefois que le tapioca. Seulement si on considère que dans ces associations l'anatoxine conserve intégralement sa valeur thérapeutique, on voit tout l'intérêt pratique qui en découle, *voir l'expérience de l'expérience*.

Forts de ces nouvelles données et d'autres du même genre, G. RAMON et ses collaborateurs ont établi, dès 1923, la méthode de vaccination des animaux domestiques contre le tétanos, au moyen d'anatoxine tétanique additionnée de tapioca stérilisé dans la proportion de 1 gramme de tapioca pour 1.000 d'anatoxine.

Sans reprendre dans le détail ces opérations disons que les chevaux qui ont reçu deux injections d'anatoxine additionnée de tapioca à un mois d'intervalle, dix jours après la première injection de sérum, neutralisent au centimètre cube de 200 à 600 doses mortelles. Deux ans après il est encore capable de neutraliser 40 à 80 doses mortelles. Pratiquons à ce moment une troisième injection de rappel de 10 centimètres cubes d'anatoxine au tapioca : sept jours après, le pouvoir antitoxique du sérum fait un bond tel qu'un centimètre cube neutralise plusieurs milliers de doses mortelles pour le cobaye.

Quel est le mécanisme de l'augmentation de l'antitoxine ?

Grâce à l'œdème inflammatoire, à l'afflux leucocytaire au point d'injection, l'antigène se trouve retenu et son élimination retardée. L'organisme réagit mieux, comme en témoigne l'hyperleucocytose constatée. SORTUZ, dans une série d'essais, a cherché à voir s'il y avait une certaine relation entre l'hyperleucocytose et la production d'antitoxine. En comparant les formules sanguines d'animaux soumis à des injections d'anatoxine pure ou d'anatoxine additonnée de tapioca, d'alun ou de  $\text{CaCl}_2$ , il a montré que la vaccination avec l'anatoxine au tapioca s'accompagnait de la plus forte leucocytose en même temps que le sérum acquérait la plus forte valeur antitoxique. Il semble bien qu'il y ait là relation de cause à effet.

Le procédé de vaccination par l'anatoxine additionnée de tapioca est difficilement applicable à l'homme, aussi RAMON et ZOELLER ont-ils cherché à le remplacer par différentes substances : fécule, lait stérilisé, mais sans grand succès. Ils ont obtenu des résultats favorables en injectant au sujet à immuniser le mélange extemporané de 10 centimètres cubes de son sang avec 1 centimètre cube d'anatoxine; mais cette technique est difficilement applicable.

Enfin, ils ont essayé l'emploi comme adjuvant d'un vaccin microbien, tel le vaccin antityphoïdique, permettant à la fois de déterminer une réaction locale utile et de faire d'une injection une double vaccination. De là est née la pratique des vaccinations associées.

## LES VACCINATIONS ASSOCIÉES

Les premiers essais furent pratiqués sur l'homme avec l'anatoxine additionnée soit de vaccin T. A. B. chauffé, soit de lipo-vaccin, après s'être assuré de leur parfaite innocuité sur le lapin et le cobaye.

Chez 5 sujets on pratiqua, à 15 jours d'intervalle, deux injections d'anatoxine + T. A. B. ou d'anatoxine pure, puis une troisième d'anatoxine pure 8 jours après la deuxième. Huit jours après cette troisième injection, l'examen des sérums donne les résultats suivants :

|                                   |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| N <sup>o</sup> 1 neutralise ..... | 10 doses mortelles |
| N <sup>o</sup> 2    »       ..... | 2 à 10   »       » |
| N <sup>o</sup> 3    »       ..... | 2 à 10   »       » |
| N <sup>o</sup> 4    »       ..... | 2 à 10   »       » |
| N <sup>o</sup> 5    »       ..... | 2 à 10   »       » |

Un mois après la troisième injection le taux de l'antitoxine a augmenté légèrement :

|                                   |                    |
|-----------------------------------|--------------------|
| N <sup>o</sup> 1 neutralise ..... | 20 doses mortelles |
| N <sup>o</sup> 2    »       ..... | 30   »       »     |
| N <sup>o</sup> 3    »       ..... | 20   »       »     |
| N <sup>o</sup> 4    »       ..... | 3   »       »      |
| N <sup>o</sup> 5    »       ..... | 5   »       »      |

Pratiquons une injection de rappel de 4 centimètre cube d'anatoxine pure, nous constatons toute la valeur de la réactivité acquise. En effet, 8 jours après cette injection, nous constatons que :

|                                   |                       |
|-----------------------------------|-----------------------|
| N <sup>o</sup> 1 neutralise ..... | 1.500 doses mortelles |
| N <sup>o</sup> 2       » .....    | 3,000       »       » |
| N <sup>o</sup> 3       » .....    | 4.000       »       » |

Or, de ces sujets, les N<sup>os</sup> 4 et 5 n'ont reçu que de l'anatoxine pure et on constate que leur degré d'immunité est nettement inférieur à celui des autres sujets ayant reçu le mélange.

L'addition d'un vaccin favorise donc l'action de l'antigène tétanique ; par la suite, on généralise cette méthode et, en juin 1932, 1.332 soldats polonais furent vaccinés ; les uns avec l'anatoxine pure, les autres avec du vaccin antityphique associé.

Les résultats rapportés par STOSKI et STECKT-KIEWICZ montrèrent que le taux de l'antitoxine du sang évalué par la suite, variait de 1/4 à 4 unités par centimètre cube dans tous les cas, mais que les sujets ayant reçu le mélange des 2 vaccins présentaient un taux d'antitoxine supérieur à celui des autres. •

En présence de ces excellents résultats obtenus grâce à cette association de l'antitoxine tétanique et du vaccin T. A. B., on pouvait songer à étendre le principe des vaccinations associées au moyen du mélange des trois vaccins.

Anatoxine tétanique (anatoxine diphtérique).  
Vaccin antityphoparatyphoïde.

Les lois expérimentales de cette méthode ont été données par RAMON au cours d'expériences. Au cours de ces expérimentations on prépare trois lots de 6 cobayes chacun, ces cobayes sont tous de même origine, leur poids varie de 300 à 380 grammes.

Aux animaux du premier lot on fait successivement, à quinze jours d'intervalle, trois injections sous-cutanées de 1 centimètre cube, 1 centimètre cube et 2 centimètres cubes d'anatoxine diphtérique titrant 25 unités antigènes au centimètre cube. Les animaux du second lot reçoivent, dans les mêmes conditions, trois injections de 1 centimètre cube, 1 centimètre cube et 2 centimètres cubes d'anatoxine tétanique (8 unités). Quant aux animaux du troisième lot ils reçoivent des injections du mélange ainsi composé : 1 centimètre cube d'anatoxine diphtérique, 1 centimètre cube d'anatoxine tétanique, 1 centimètre cube de vaccin T. A. B. Cela pour les deux premières injections ; pour la troisième, le mélange est composé de 2 centimètres cubes de chacun des trois vaccins. Quinze jours après la deuxième injection, 3 cobayes de chaque lot sont saignés, les sérums mélangés et l'on procède au dosage des antitoxines diphtérique et tétanique dans les différents mélanges. De même, deux semaines après la troisième injection, on pratique un prélèvement de sang chez les trois cobayes de chaque lot qui n'ont pas encore été saignés et un nouveau dosage des antitoxines est effectué.

Voici les résultats :

Cobayes ayant reçu anatoxine diphtérique seule.

|                                                       |          |
|-------------------------------------------------------|----------|
| 1 <sup>er</sup> dosage : antitoxine diphtérique ..... | 3 unités |
| 2 <sup>e</sup> dosage : antitoxine diphtérique.....   | 7 »      |

Cobayes ayant reçu l'anatoxine tétanique seule.

|                                                     |          |
|-----------------------------------------------------|----------|
| 1 <sup>er</sup> dosage : antitoxine tétanique ..... | 6 unités |
| 2 <sup>e</sup> dosage : antitoxine tétanique .....  | 20 »     |

Cobayes ayant reçu le mélange anatoxine diphtérique.

+ anatoxine tétanique + T.A.B.

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| 1 <sup>er</sup> dosage : antitoxine diphtérique ..... | 4 unités  |
| antitoxine tétanique .....                            | 12 »      |
| 2 <sup>e</sup> dosage : antitoxine diphtérique.....   | 10 unités |
| antitoxine tétanique .....                            | 75 »      |

Grâce à ce procédé les vaccinations associées expérimentées chez les animaux de laboratoire on peut donc réaliser plusieurs immunisations en une seule série d'opérations et chaque immunisation atteint un rendement meilleur que lorsqu'elle est pratiquée avec son antigène isolé.

Les essais effectués prouvent que la concurrence des antigènes des auteurs allemands n'est nullement à craindre.

Les injections des trois vaccins associés n'ont pas encore été réalisé chez l'homme, mais la preuve expérimentale de leur innocuité et de l'avantage qu'on en peut tirer pour la prophylaxie de ces maladies, permet d'espérer qu'elles le seront dans un jour proche.

## CONCLUSIONS

Ainsi si nous voulons dégager les idées des faits exprimés au cours de ce travail, nous arrivons à conclure que la sérothérapie antitétanique, de plus en plus améliorée dans son matériel et dans ses moyens, est une méthode excellente et qui acquiert vraiment toute sa valeur comme méthode d'urgence. Par contre, elle se révèle nettement insuffisante et impraticable lorsqu'il s'agit de prolonger l'immunité acquise aussi rapidement par le malade et de le mettre à l'abri des foyers tétaniques susceptibles de se réveiller.

A cette méthode d'urgence, de nécessité, il convient d'opposer une méthode de choix, la vaccination qui permet, lorsqu'elle est convenablement pratiquée, utilisant la notion de réactivité acquise, de réaliser une prophylaxie efficace et durable contre la toxoinfection tétanique. Sa généralisation serait souhaitable, surtout avec le perfectionnement apporté à cette méthode qui rend possible, en associant dans une même injection l'anatoxine à d'autres vaccins, une

prévention simultanée contre diverses infections.

En attendant, il importe que tout malade qui a reçu une injection de sérum antitétanique pour plaie suspecte, soit soumis en même temps à la vaccination par l'anatoxine suivant les principes exprimés au cours de ce travail, afin de réaliser une séro-vaccination, garantie de sécurité pour l'avenir.

VU :

*Le Doyen,*  
G. ROUSSY.

VU :

*Le Président de Thèse,*  
Prof. DEBRÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,  
S. CHARLÉTY.

## BIBLIOGRAPHIE

### SÉROTHÉRAPIE

- BAZY. — Faut-il réinjecter du sérum antitétanique avant les interventions (*Soc. de Chirur.*, 29 mai 1917, p. 1108).
- BAZY. — La question de la vaccination et de la sérothérapie antitétanique (*Revue de Pathol. comparée et d'Hygiène générale*, juin 1931).
- BERTAUX et BLARIES. — Sérothérapie du tétanos (*Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 juin 1926).
- CHABEAU. — Sérothérapie antitétanique (*Thèse de Lyon*, juillet 1909).
- CLAVEL (M<sup>me</sup>) et CLAVEL. — Combinaison de la sérothérapie à la vaccinothérapie dans le traitement préventif du tétanos. (*Presse Médicale*, n° 87 1<sup>er</sup> nov. 1933).
- DAUDOIS. — Étude sur la sérothérapie antitétanique (*Rev. Méd. de Louvain*, 1907, p. 17).
- DESDAYES (Edouard). — Le sérum antitétanique. Sa production (*Thèse de Paris*, 1932).
- DUFOUR, MIDIEZ, CASRERAU. — Sérothérapie du tétanos (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 23 juillet 1926).
- MUTTERLICH et SALOMON. — Séroprophylaxie du tétanos (*Annales de l'Institut Pasteur*, sept. 1931).
- LEENUARDT, REVERDY et GOUDARD. — Sérothérapie du tétanos (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 déc. 1926).
- SMIDT. — Sur la prophylaxie du tétanos par le sérum (*Deutsch Med. Woch.*, t. LVI, n° 5, 31 janv. 1930, p. 1795).

- ROUX et VAILLARD. — Contribution à l'étude du tétanos, prévention et traitement par sérum antitoxique (*Annales Institut Pasteur*, 1893, p. 65-140).
- VAILLARD. — Prévention du tétanos par sérum antitoxique (*Bulletin Acad. de Méd.*, 1916, p. 167). (*Revue d'Hygiène*, 1916). (*Presse Médicale*, 1916).
- VAILLARD. — Trente ans de l'histoire du tétanos. Prophylaxie (*J. State Méd.*, London, 1914).
- SACQUÉPÉE. — Immunisation contre le tétanos par l'emploi simultané de sérum et d'anatoxine tétanique (*Paris Médical*, 3 juin 1933).
- VAILLARD. — Sur les propriétés du sérum des animaux rendus réfractaires au tétanos (*C. R. Soc. Biol.*, 1891, p. 462).
- ZOELLER. — A propos de l'immunité conférée par la sérothérapie (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 nov. 1927).
- HANS HAMKE. — Cas de tétanos après immunisation passive (*Deutsch Z. Chirur.*, 1933, p. 62).

#### IMMUNITÉ ANTITÉTANIQUE

- ABT-B-ERBER (B). — Sur le titrage des antitoxines et des toxines tétaniques par la floculation (*Annales de l'Institut Pasteur*, août 1926, n° 8).
- BESREDKA-NAKAGAWA. — Immunisation passive contre le tétanos par la voie cutanée (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1927, n° 6).
- DEBRE. — Immunisation contre le tétanos (*Annales Méd.*, p. 1924).
- DESCOMBEY. — Sur l'immunisation antitétanique du cheval (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926, p. 315).
- RAMON. — Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique (*C. R. Soc. de Biol.*, 18 juillet 1925).
- RAMON. — Procédé pour accroître la production des antitoxines (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1926).
- RAMON-DESCOMBEY. — Sur l'immunisation antitétanique et sur la production de l'antitoxine tétanique (*C. R. Soc. de Biol.*, 1925, p. 508).
- RAMON-DESCOMBEY. — Sur l'appréciation de la toxine et de l'antitoxine par la méthode de floculation (*C. R. Soc. Biol.*, 1926).

- RAMON-LAFAILLE. — Sur l'immunisation antitétanique (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, p. 582).
- VINCENT. — Sur les propriétés générales des antitoxines et, en particulier, de l'antitoxine tétanique (*Acad. des Sciences*, 31 mai 1926).

VACCINATION PAR L'ANATOXINE

- RAMON et DESCOMBEY. — Anatoxine tétanique (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926, p. 434).
- RAMON et DESCOMBAY. — (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, p. 253, Thèse, Paris, 1927).
- BERTHELOT (A.) et RAMON. — Sur les agents de transformation des toxines et anatoxines (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 30).
- RAMON (G.). — Étude expérimentale de l'anatoxine (*Acad. des Sciences*, 1923, p. 1338). (*Annales Institut Pasteur*, 1924, p. 1). (*Annales Institut Pasteur*, 1926).
- RAMON et LELETAYER. — A propos de l'augmentation de production de l'antitoxine par addition à l'antigène de substances non spécifiques (*C. R. Biol.*, 17 janvier 1931, p. 71).
- DESCOMBEY (P.). — Vaccination du cheval par l'anatoxine tétanique (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, n° 39, p. 485). (*Thèse pour la Doc. Vét.*, 1927, Paris).
- GLESY. — Sur l'addition à l'antigène de substances non spécifiques (*The Journ. of Pathol. and. Bact.*, 1926, p. 32). (*Bristish Méd. journ.* 1930).
- LUMIÈRE ET GRAUJE (M<sup>me</sup>). — Action pleucogénétique des injections de tapioca (*Journ. de Physiol. et de Path.*, février 1929).
- RAMON. — Méthodes nouvelles d'immunisation active. Les vaccinations anatoxiques, les vaccinations associées (*Revue Méd. Française*, 1930).
- ZOELLER (Ch.). — La réactivité spécifique naturelle ou acquise (*Presse Médicale*, 25 juillet 1925).
- ZOELLER (Ch.). — La vaccination contre le tétanos par l'anatoxine tétanique (*Revue Médicale Universelle*, mai 1927).
- ZOELLER (Ch.). — La vaccination de l'homme contre le tétanos (*Bulletin Méd. Pharm. Mil.*, juin 1927).

- ZOELLER (Ch.). — De la stabilité de l'immunité antitétanique par l'anatoxine. (*Annales de l'Institut Pasteur*, août 1927).
- ZOELLER (Ch.). — Valeur curative de l'anatoxine tétanique (*C. R. Biol.*, nov. 27).
- ZOELLER (Ch.). — La protection de l'homme contre le tétanos (*Rev. Méd. Française*, avril 1930).
- RAMON et ZOELLER. — De la valeur antigène de l'anatoxine tétanique chez l'homme (*C. R. Acad. des Sciences*, janvier 1926). (*C. R. Acad. des Sciences*, 1925).
- RAMON et ZOELLER. — Les vaccinations associées par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien ou par mélange d'anatoxine.
- RAMON et ZOELLER. — Les vaccinations associées par union d'une (*C. R. Soc. Biol.*, 16 janvier 1926). (*C. R. Acad. Sciences*, 1926, p. 215, t. CLXXXIII).
- RAMON et ZOELLER. — La vaccination par les vaccins associés. (*Paris Médical*, juin 1926).
- RAMON et ZOELLER. — Nouveaux résultats concernant la vaccination de l'homme contre le tétanos (*R. Soc. Biol.*, 12 janvier 1929).
- SCREATH (P. A. I.). — Formation de l'antitoxine tétanique consécutive à l'administration de l'anatoxine tétanique (*Journ. Am. Med. Ass.*, t. CII, 21 avril 1934, p. 1228).
- STAKI (N.) et STEKTKIEWICZ (St.). — Immunisation au moyen de l'anatoxine tétanique (*Med. Dosiviadz istol.*, t. XVII, 1933, p. 355).

---

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 27-11-1934.

---



